

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – panitumumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5077144		1 frasco para injetáveis de 5 ml contendo concentrado para solução para perfusão doseado a 20 mg/ml	*	*	<b>Amgen Europe B.V.</b>
5077151	Vectibix	1 frasco para injetáveis de 10 ml contendo concentrado para solução para perfusão doseado a 20 mg/ml	*	*	
5077169		1 frasco para injetáveis de 20 ml contendo concentrado para solução para perfusão doseado a 20 mg/ml	*	*	

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

**Data de autorização de utilização:** 16/01/2014

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.3 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores

**Código ATC:** L01XC08 panitumumab

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Carcinoma colorrectal metastático (CCRM) sem mutação de KRAS:

- em primeira linha em combinação com FOLFOX.
- em segunda linha em combinação com FOLFIRI em doentes que tenham recebido primeira linha com quimioterapia baseada em fluoropirimidinas (excepto irinotecano).
- Em monoterapia após fracasso de regimes de quimioterapia que contenham fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** <sup>Nota 2</sup> - Carcinoma colorrectal metastático (CCRM) sem mutação de KRAS:

- em primeira linha em combinação com FOLFOX.
- em segunda linha em combinação com FOLFIRI em doentes que tenham recebido primeira linha com quimioterapia baseada em fluoropirimidinas (excepto irinotecano).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - Carcinoma colorrectal metastático (CCRM) sem mutação de KRAS em primeira linha em combinação com FOLFOX [especialmente em doentes com metastização hepática ou pulmonar, com eventual indicação cirúrgica].

Nota 1: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o Infomed.

Nota 2: A indicação no tratamento do CCR m sem mutação KRAS em monoterapia após fracasso de regimes de quimioterapia foi objeto de uma avaliação separada. Para mais informações, consultar o relatório de avaliação prévia dessa indicação.

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Panitumumab em associação com o esquema de quimioterapia FOLFOX tem valor terapêutica acrescentado em primeira linha, nos doentes com tumores Kras “wild type” e metastização hepática ou pulmonar, com eventual indicação cirúrgica, mas não nos doentes multimetastáticos sem indicação para cirurgia de ressecção das metástases. Também não é possível concluir que panitumumab deva ser utilizado em segunda linha.

O custo da terapêutica com panitumumab em combinação com FOLFOX é inferior ao custo da terapêutica com cetuximab em combinação com o FOLFOX (com cetirizina e prednisolona).

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p><b>Propriedades farmacológicas</b></p>	<p>Panitumumab é um anticorpo IgG2 monoclonal recombinante, totalmente humano, que se liga com uma elevada afinidade e especificidade ao EGFR humano. O EGFR é uma glicoproteína transmembranar que é membro de uma subfamília de recetores do tipo I das tirosina cinases incluindo o EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3, e HER4. O EGFR promove o crescimento celular nos tecidos epiteliais normais, incluindo a pele e o folículo piloso e exprime-se numa variedade de células tumorais.</p> <p>Panitumumab liga-se ao domínio de ligação do ligando de EGFR e inibe a autofosforilação do recetor induzida por todos os ligandos conhecidos de EGFR. A ligação do panitumumab ao EGFR resulta numa internalização do recetor, inibição do crescimento celular, indução da apoptose e diminuição da produção de interleucina 8 e de fator de crescimento vascular endotelial.</p> <p>O gene KRAS (homólogo do oncogene viral sarcoma 2 rat Kirsten) codifica uma pequena proteína de ligação ao GTP que está envolvida na transdução do sinal. Há uma variedade de estímulos, incluindo o do EGFR, que ativam KRAS, que por sua vez estimula outras proteínas intracelulares a promoverem a proliferação celular, a sobrevivência celular e a angiogénese.</p> <p>As mutações de ativação do gene KRAS ocorrem frequentemente numa variedade de tumores humanos e estas foram implicadas tanto na oncogénese como na progressão dos tumores.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<p><b>Comparador selecionado</b></p>	<p>Para a indicação de panitumumab em 1<sup>a</sup> linha em combinação com FOLFOX: Cetuximab, em combinação com FOLFOX</p> <p>Para a indicação de panitumumab em 2.<sup>a</sup> linha em combinação com FOLFIRI: Cetuximab, em combinação com irinotecano.</p>

	<p>A quimioterapia isolada é utilizada, tanto em 1.<sup>a</sup> como em 2.<sup>a</sup> linha. No entanto, a associação com biológicos é consensual nos casos de doentes com metastização hepática ou, eventualmente, pulmonar que possam, após melhor resposta após quimioterapia de indução, ser submetidos a metastesectomia.</p> <p>O bevacizumab e o cetuximab têm sido utilizados nos doentes com Kras “wild-type”, mas o cetuximab tem sido mais utilizado na prática clínica.</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>O tratamento cancro colorectal metastático com agentes sistémicos pode melhorar a sobrevivência, melhorar os sintomas e a qualidade de vida e, principalmente em primeira linha, pode tornar metástases hepáticas ou pulmonares ressecáveis (e assim aumentar a sobrevivência dos doentes).</p> <p>Desde os 12 meses de sobrevivência média com monoterapia com 5-fluoruracilo, a adição de outros fármacos (oxaliplatina, irinotecano, e agentes biológicos como o cetuximab, o panitumumab e o bevacizumab), a sobrevivência média passou para os dois anos (30-50% dos doentes que foram submetidos a cirurgia hepática curativa estão vivos aos 5 anos). A administração sequencial dos vários fármacos ao longo da doença parece ser o mais relevante para o acréscimo de sobrevivência. Este dado é mais concreto para a quimioterapia que para os agentes biológicos, visto o efeito que estes terão na sobrevivência global é difícil de estimar. O ensaio mais positivo em primeira linha de bevacizumab testou uma combinação que foi o standard americano algum tempo mas nunca o foi na Europa (IFL). Os regimes de associação com biológicos são os preferíveis quando há possibilidade de ressecção hepática.</p> <p>Em primeira linha o panitumumab tem a mesma actividade que o cetuximab com duas considerações:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Esta consideração é a favor do panitumumab: embora os ensaios clínicos tenham incluindo doentes com tumores KRAS mutados, a avaliação da eficácia dos mutados e dos “wild type” feita prospectivamente. Os valores absolutos da sobrevivência livre de progressão e da sobrevivência global são favoráveis ao panitumumab, quando comparados os valores absolutos destes indicadores para o cetuximab que, em primeira linha tem o maior estudo em associação com FOLFIRI e não com FOLFOX (estudo CRYSTAL). No entanto, o esquema de quimioterapia FOLFOX é preferível nos doentes que o tolerem.</li><li>.2. Os dados do cetuximab são mais maduros mas pecam pelo facto da avaliação de acordo com o KRAS ser predominantemente retrospectiva.</li></ol> <p>No estudo CRYSTAL, em primeira linha o aumento da sobrevivência livre de progressão foi marginal e a diferença só foi significativa quando se fez,</p>



GOVERNO DE  
PORTUGAL

MINISTÉRIO DA SAÚDE



**infarmed**

Autoridade Nacional do Medicamento  
e Produtos de Saúde I.P.



ERROR: stackunderflow  
OFFENDING COMMAND: ~

STACK: